

VU Research Portal

Neurorevalidatie bij dementia : realiteit of utopie?

Scherder, E.J.A.

2002

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Scherder, E. J. A. (2002). *Neurorevalidatie bij dementia : realiteit of utopie?* Vrije Universiteit Amsterdam.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

QB

08332

dr. E.J.A. Scherder

*Neurorevalidatie bij dementia:
realiteit of utopie?*

vrije Universiteit



dr. E.J.A. Scherder

*Neurorevalidatie bij dementia:
realiteit of utopie?*

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
Bijzonder hoogleraar Klinische Neuropsychologie aan de
faculteit der Psychologie en Pedagogiek van de Vrije Universiteit
Amsterdam op 12 december 2002.*





Mijnheer de Rector, Dames en heren,

Diagnostiek en behandeling

Hier ziet U een foto van een man die lijdt aan de ziekte van Alzheimer. Als U naar deze man kijkt in het kader van neurorevalidatie, dan rijst de vraag: wat is er nog haalbaar voor deze patiënt? Wat valt er nog terug te winnen op het gebied van cognitie en gedrag? Kunnen we deze vraag wel beantwoorden? Hoeveel wetenschappelijke inspanning is er en wordt er geleverd om op deze vraag een betrouwbaar antwoord te kunnen geven?

Twee jaargangen (1991 en 2001) van een zevental bekende internationale tijdschriften die wetenschappelijk onderzoek op het gebied van dementie publiceren, werden geraadpleegd. De tijdschriften waren: 1) Alzheimer Disease and Associated Disorders, 2) Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 3) Neurology, 4) The Journal of Neurosurgery, Neurology, and Psychiatry, 5) The International Journal of Geriatric Psychiatry, 6) Annals of Neurology, en 7) Journal of the American Geriatric Society. In deze tijdschriften werd het aantal artikelen dat diagnostiek betrof vergeleken met het aantal studies waarin de effecten van farmacologische en niet-farmacologische interventies centraal stonden. Deze vergelijking laat zien dat 92% van de artikelen in deze tijdschriften studies rondom de *diagnostiek* van dementie betrof. Farmacotherapie en niet-farmacologische behandelingen namen respectievelijk 7% en 1% voor hun rekening. Natuurlijk, de effectiviteit van een behandeling hangt sterk af van de kwaliteit van de diagnostiek. Met andere woorden: een goede diagnostiek is onontbeerlijk voor de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën. In de overtuiging dat er in 10 jaar tijd op het gebied van de diagnostiek enorme vooruitgang is geboekt, rijst de vraag of deze vooruitgang ook is terug te vinden in een toename in het aantal interventiestudies. Inspectie van jaargang 2001 toont aan 88% van de studies 'diagnostisch' waren, bij 11% van de studies de effecten van farmacotherapie centraal stond en slechts 1% van de studies zich bezighield met mogelijke effecten van niet-farmacologische interventies.

Interessant is ook even te kijken naar tijdschriften waarbij het uitsluitend om neurorevalidatie gaat, e.g. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2001 (voorheen: Journal of Neurologic rehabilitation) en Neurorehabilitation, 2001. Wat naar voren komt is dat alle studies gericht zijn op traumatic brain injury (TBI) en stroke. Geen enkele studie betreft de neurorevalidatie bij dementie.

Het verschil in het aantal studies gericht op diagnostiek en behandeling is niet alleen indrukwekkend maar ook verontrustend. Immers, de patiënt en zijn/haar familie is na de diagnostische fase toch vooral geïnteresseerd in wat er nu aan de ziekte gedaan kan worden. Is er nog enig herstel te bereiken, kan de huidige situatie zich stabiliseren, of kan verdere achteruitgang vertraagd worden?

In de afgelopen jaren worden binnen de farmacotherapie met name de effecten van cholinesterase remmers op cognitie, gedrag en stemming van patiënten met een dementie onderzocht (Gauthier, 2001). Tegenover farmacotherapie staan de niet-farmacologische interventies die op dezelfde afhankelijke variabelen gericht zijn. Niet-farmacologische interventies bestaan onder andere uit de toepassing van extra helder licht (Graf et al., 2001), fysieke activiteit (Kramer et al., 1999), perifere electrostimulatie (Scherder et al., 2000), tactiele stimulatie (Kim & Buschmann, 1999), en muziek (Koger et al., 1999). Licht, fysieke activiteit, tactiele stimulatie en muziek vormen ook de ingrediënten van 'snoezelen', een vorm van multisensorische stimulatie welke in de praktijk zeer zinvol lijkt (Wareing et al., 1998), maar waarvan het werkelijke effect wetenschappelijk nog 'hard' gemaakt moet worden. Snoezelen zou ook kunnen vallen binnen de categorie 'belevingsgerichte benaderingen van de demente oudere (Finnema et al., 2000). Daarnaast zijn er ook aangrenzende vormen van niet-farmacologische interventies waarbij behalve de patiënt ook het welzijn van de mantelzorger(s) centraal staat (Dröes et al., 2000).

Niet alleen het grote verschil tussen diagnostiek en interventie is opvallend, er is tevens een opmerkelijk verschil tussen het aantal studies waarbij farmacotherapie centraal staat en het aantal studies waar het om niet-farmacologische interventies gaat. Voordat we gaan kijken naar mogelijke oorzaken voor dit verschil, dienen eerst enkele kenmerken van niet-farmacologische interventies vermeld te worden. Opgemerkt wordt dat het hierbij niet gaat om behandelingen van groepen patiënten maar om een *individuele* benadering.

Enkele kenmerken van niet-farmacologische individuele interventies

1) *Multi-centre onderzoek bij individuele behandeling.* Bij onderzoek naar sommige niet-farmacologische interventies zoals elektrotherapie en fysieke activiteit, blijft de onderzoeker bij de patiënt. Multi-centre onderzoek waarbij *tegelijktijd* een aantal patiënten in het onderzoek betrokken kunnen worden is bij deze vormen van behandeling alleen mogelijk met behulp van veel personele inzet. De ervaring leert dat het includeren van een zo'n homogeen mogelijke onderzoeksgroep van bijvoorbeeld 20 personen (10 personen in de

experimentele groep en 10 personen in de controle groep) in een verzorgingshuis met ongeveer 500 bewoners ongeveer 1.5 jaar in beslag neemt. Vanuit wetenschappelijk oogpunt is dan na 1.5 jaar de grootte van de onderzoeksgroep dan evengoed nog klein.

2) *Compliance*. Bij een groepsgrootte van 20 personen in 1.5 jaar wordt er vanuit gegaan dat iedere patiënt die geschikt is ook inderdaad aan het onderzoek wil meedoen. Maar is deze aanname juist? In welke mate willen demente ouderen (gemiddelde leeftijd: 85 jaar) eigenlijk nog aan onderzoek meedoen en vooral ook *blijven* meedoen. Uit onderzoek met Alzheimer patiënten blijkt dat slechts 57% van de deelnemende ouderen ook echt de behandelperiode afmaakten (Tappen et al., 2000).

3) *Uitval*. Het protocol bij de door onze groep toegepaste niet-farmacologische interventies betreft een behandelperiode van 6 weken tijdens welke de patiënt iedere dag gedurende 30 minuten een interventie krijgt aangeboden. Zes weken is een lange periode op deze leeftijd en uitval door ziekte, heupfractuur na val of overlijden komt dan ook zeer regelmatig voor.

4) *Praktische uitvoering onderzoek*. Zoals eerder vermeld, betreft een deel van het onderzoek tot op heden een individuele behandeling waarbij de onderzoeker dagelijks tenminste 30 minuten (namelijk de behandeltime) bij de patiënt aanwezig is. Dit betekent een grote tijdsinvestering.

5) *Financiële ondersteuning*. De afgelopen jaren heeft ZonMW, de RvVZ en Vrouwen VU een tweetal projecten gefinancierd waardoor het onderzoek kon worden voortgezet. Veel meer geld is echter nodig om met longitudinaal en beeldvormend (fMRI) onderzoek vast te stellen of bepaalde vormen van niet-farmacologische interventies een vaste plaats binnen de gezondheidszorg moeten krijgen. U begrijpt hoe gelukkig ik ben met het vestigen van deze leerstoel door Fontis Amsterdam bij de Vrije Universiteit omdat het een geweldige impuls betekent voor deze onderzoekslijn.

Enkele kenmerken van farmacotherapie

Ik ben van mening dat de 5 hierboven genoemde punten bijdragen aan mogelijke verklaringen voor het verschil in *aantal* studies naar de effecten van farmacotherapie en niet-farmacologische interventies:

1) *Multi-centre onderzoek bij individuele behandeling*. Het voorschrijven van medicatie kan op veel grotere schaal in meerdere centra tegelijk plaatsvinden (ca. 200 patiënten per studie is heel normaal (Feldman et al., 2001) waarbij men door het grote aantal deelnemers niet alleen vóóraf maar ook achteraf groepen patiënten kan samenstellen die zo goed mogelijk bij elkaar passen.

2) *Compliance*. In de meeste gevallen wil de patiënt en de familie graag aan dit type onderzoek meedoen. Een medicijn tegen een bepaalde ziekte spreekt aan. Het *blijven* meedoen aan het onderzoek zal ook veel minder problemen

opleveren (een pilletje meer of minder.....), zeker als er niet teveel bijwerkingen optreden of indien de bijwerkingen in de loop van de tijd afnemen.

3) *Uitval*. Het farmacologische onderzoek kent eveneens uitval van deelnemers. De effecten van deze uitval komen bij de farmacotherapie echter veel minder hard aan gezien het veel grotere aantal deelnemers.

4) *Praktische uitvoering onderzoek*. In vergelijking met de tijdsinvestering van niet-farmacologische één-op-één interventies, zal onderzoek naar de effecten van bepaalde medicatie veel minder dagelijkse onderzoekstijd in beslag nemen.

5) *Financiële ondersteuning*. De farmaceutische industrie is vermogend en heeft veel (financiën) over voor zorgvuldig uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek naar de effecten van bepaalde medicijnen. Meer geld biedt veel meer onderzoeksmogelijkheden.

Effect-sizes van farmacotherapie en niet-farmacologische interventies

Bij de opsomming van deze vooral 'praktische' punten, kan men dus vaststellen dat het niet onbegrijpelijk is dat de wetenschappelijke inspanning voor farmacotherapie (en daaraan gerelateerd het aantal studies) veel groter is dan de wetenschappelijke inzet voor onderzoek naar de effecten van niet-farmacologische interventies. De belangrijkste vraag is echter van klinische aard, namelijk: zijn de effecten van farmacotherapie ook veel sterker dan die van de niet-farmacologische behandelingen.

Drs. Marijn Luijpen (assistent in opleiding) heeft de effect-sizes van de verschillende typen sensorische stimulatie (i.e. tactiele stimulatie, extra helder licht, fysieke activiteit, en muziek) vergeleken met de effect-sizes van cholinesterase remmers. De afhankelijke variabelen waren cognitie, gedrag en fysiologische maten. Over alle drie de afhankelijke variabelen heen kwam uit zijn analyse onder andere naar voren dat de effect-sizes ($n=36$) van cholinesterase remmers en niet-farmacologische interventies ($n=69$) gelijk aan elkaar zijn, respectievelijk $d' = .30$ en $d' = .32$.

Uit het bovenstaande kan worden afgeleid dat het onderzoek naar de effecten van niet-farmacologische interventies niet eenvoudig is en de effect sizes min of meer gelijk zijn aan die van de farmacotherapie. Waarom dan niet gewoon het pilletje gegeven? Een belangrijk argument tegen medicatie zijn de optredende bijwerkingen. De contra-indicaties bij niet-farmacologische interventies zoals TENS zijn epilepsie en een pacemaker. De bijwerkingen van cholinesterase-remmers kunnen veelvuldig zijn zoals onder andere hoofdpijn, rugpijn,

gewrichtspijn, misselijkheid, braken en bradycardie (Feldman et al., 2001; Gauthier, 2001). Naar mijn mening verdient de niet-farmacotherapeutische interventie dan ook een plaats *naast* de farmacotherapie binnen de behandelingsmogelijkheden van dementie.

De niet-farmacologische interventiestrategieën zijn allen gericht op verhoging van de activiteit van de verschillende zintuigsystemen met als uiteindelijk doel het stimuleren van de hersenen. Voorbeelden van zintuigsystemen zijn: 1) het visueel sensorische systeem, 2) het auditief sensorische systeem, en 3) het somatosensorische systeem. Ik wil U vandaag vooral de mogelijkheden laten zien die er op dit moment zijn om via het somatosensorisch systeem de hersenen van patiënten die lijden aan de ziekte van Alzheimer (AD) te stimuleren. Voor alle duidelijkheid: het somatosensorisch systeem zorgt voor de transmissie van prikkels vanuit de huid, onderhuid, spieren en gewrichten naar het centraal zenuwstelsel. De afhankelijke variabelen zijn cognitie, gedrag en het rust-activiteitsritme.

Effect-studies binnen het somatosensorisch systeem

Heden

1) Fysieke activiteit, met name lopen

Een positieve relatie tussen lichamelijke activiteit en cognitief functioneren is niet onbekend (Schuit et al., 2000). Met name bij mannen is er zelfs een relatie gevonden tussen fysieke activiteit op jonge leeftijd en snelheid van informatieverwerking op oudere leeftijd (Dik et al., in press). Er zijn echter veel minder studies verricht naar de effecten van extra lichamelijke activiteit op cognitie en gedrag van (demente) ouderen. Al in 1977 werd beschreven dat een programma met lichte buig- en strekoefeningen het ophalen van informatie uit het geheugen verbeterde (Diesfeldt & Diesfeldt-Groenendijk, 1977). Sterk verhoogde lichamelijke activiteit waaronder hardlopen verbeterde het rust-activiteitsritme van een groep niet-demente ouderen (Van Someren et al., 1997). Spannend is ook dat lopen, een aërobe activiteit, een zeer gunstig effect blijkt te hebben op de (pre)frontale cortex waardoor verbeteringen in frontale functies optreden (Kramer et al., 1999).

Heel veel ouderen zijn echter niet meer in staat om te lopen. Velen van hen zitten het grootste deel van de tijd, soms definitief in een rolstoel. Het is m.i. erg

belangrijk dat juist voor deze groep ouderen interventies worden ontwikkeld die een stimulerend effect hebben op hoger gelegen hersengebieden en hun functies. Wat zijn dan nog de mogelijkheden voor behandeling?

2) Transcutane elektrische neuro stimulatie (TENS)

De resultaten van klinische studies waaraan Alzheimer patiënten deelnamen, tonen aan dat TENS een gunstig effect lijkt te hebben op het nonverbale kortetermijn geheugen, het verbale korte- en lange-termijn geheugen en woordvlotheid (e.g. Scherder et al., 2000). Ook de stemming van de behandelde patiënten verbeterde, i.e. depressieve symptomen namen af. Bovendien verbeterde het rust-activiteitritme, in het bijzonder nam de nachtelijke onrust af na TENS (Van Someren et al., 1998; Scherder et al., 1999).

Uit een recente studie met EEG-metingen komt naar voren dat de verminderde EEG beta activiteit overdag verbeterde in de groep AD patiënten die behandeld werd met TENS (manuscript in voorbereiding). Dit is een zeer belangrijke bevinding omdat uit eerdere studies is gebleken dat een verlaging van het achtergrond-patroon, i.e. lage beta activiteit overdag, de beste EEG 'marker' is voor cerebrale degeneratie en een voorspeller is voor een versnelde cognitieve en functionele achteruitgang en voor mortaliteit bij AD (Claus et al., 1998).

De resultaten van de verschillende TENS-studies moeten wel met grote voorzichtigheid beoordeeld worden omdat het aantal deelnemende patiënten per studie relatief klein was. De range van de effect sizes was $d' = .19 - d' = 3.40$ (van Dijk et al., 2002).

Interessant is dat het toepassen van een elektrische prikkel aan de huid, zoals in de vorm van TENS ook plaats vindt bij verschillende andere indicaties. Drs. Koene van Dijk (assistent in opleiding) onderzocht bij welke ziektebeelden TENS een gunstig effect heeft op cognitie, gedrag en slaap-waakritme (Van Dijk et al., 2002). Zo blijken comateuze patiënten eerder uit hun coma te komen (effect size $d' = .59$), en herstelt neglect tijdens de behandeling (range effect sizes: $d' = 1.05 - d' = 1.90$), een herstel dat niet beklijft als de behandeling wordt gestopt.

3) Hand- en gezichtsbewegingen

De vraag rijst of lichamelijke activiteit altijd een aërobe karakter moet hebben om tot een verbetering van frontale functies te komen. Er zijn erg weinig studies

waarin een anaërobe programma wordt aangeboden. Uit één studie bleek dat een licht oefenprogramma geen verbeteringen te zien gaf (McMurdo & Rennie, 1993).

Interessant is dat uit fMRI onderzoek naar voren komt dat fijne handmotoriek en gezichtsbewegingen het activiteitsniveau van de anterior cingulate cortex (frontale lob) sterk doet verhogen (Paus, 1993). In een recente studie door onze onderzoeksgroep moest één groep verpleeghuisbewoners met milde cognitieve achteruitgang hand- en gezichts-bewegingen uitvoeren terwijl met een andere groep alleen sociale interactie plaats vond. De behandelingen vonden drie keer per week plaats, gedurende 6 weken. De behandeltijd bedroeg 30 minuten. De resultaten tonen aan dat de hand- en gezichtsbewegingen een gunstig effect hebben op 'frontale' taken (manuscript in voorbereiding).

Toekomst

I Bestaande interventies bevestigen of verwerpen

Rol fMRI-onderzoek in ondersteuning nieuwe interventies

De hierboven beschreven interventies zoals TENS en fysieke activiteit zijn de afgelopen jaren bij verschillende groepen ouderen met een cognitieve achteruitgang toegepast. In de studies werden met name AD patiënten geïnccludeerd. De effecten lijken bemoedigend. Om echter meer brede maatschappelijke steun voor het onderzoek te krijgen waardoor wellicht meer mogelijkheden voor implementatie ontstaan, is er veel meer onderzoek nodig naar de onderliggende mechanismen. Inzicht in de onderliggende mechanismen kan met name verkregen worden door middel van beeldvormende technieken. Binnen onze onderzoeksgroep zijn de plannen hiervoor in voorbereiding. Ook in China is men (onderzoeksgroep prof. dr. Y. Zhou) bezig met de voorbereiding van fMRI onderzoek waarbij gekeken wordt naar de effecten van TENS op de hersenen van patiënten met 'mild cognitive impairment' (MCI).

Rol Apolipoproteïne E ε4 (ApoE ε4) bij interventies

Het is inmiddels in meerdere studies aangetoond dat een ApoE ε4 genotype een ongunstig effect kan hebben op het cognitief functioneren, met name bij ouderen die reeds een cognitieve achteruitgang vertonen (Dik et al., 2000).

Belangrijk is echter dat de aanwezigheid van het ApoE4 ook een verminderd effect van bepaalde farmacotherapeutische interventies kan veroorzaken. Het ApoE ϵ 4 doet bij AD met name de cholinerge activiteit in de hersenen afnemen (Poirier, 1999; Salehi et al., 1998). Cholinomimetica zou het meest effectief zijn in AD patiënten zonder ApoE ϵ 4 en dat niet-cholinomimetische medicatie zou juist beter werken in ApoE ϵ 4 positieve AD patiënten.

De resultaten omtrent de negatieve invloed van ApoE ϵ 4 op behandel-effecten zijn echter niet eenduidig. Uit een dubbelblind, placebo-gecontroleerde studie blijkt dat Tacrine, een cholinesterase-remmer, vooral bij vrouwen die een ApoE ϵ 4 allel bezaten minder effectief was (Farlow et al., 1998). Daarentegen blijkt uit een andere studie dat, onafhankelijk van het geslacht, het effect van Tacrine niet verschilde tussen AD patiënten met en zonder ApoE4 (Rigaud et al., 2000). Interessant is dat electroconvulsieve therapie (ECT) het meest effectief lijkt te zijn bij ApoE ϵ 4 positieve depressieve patiënten met een late-onset depressie (Fisman et al., 2001).

Door de vele studies die een effect van het ApoE ϵ 4 genotype laten zien, is het voor toekomstig interventie-onderzoek, ook voor de niet-farmacologische interventies, noodzakelijk het ApoE genotype bij iedere deelnemer te bepalen. Immers, aanwezigheid van het ApoE ϵ 4 kan een mogelijk behandel-effect teniet doen terwijl het behandel-effect er wél kan zijn bij mensen zonder het ApoE ϵ 4. Het niet bepalen van het ApoE genotype verhoogt het risico dat een bepaalde behandelstrategie als ineffectief wordt afgedaan.

II Bestaande interventies verbeteren

Niet alleen sensorische stimulatietechnieken zijn voorbeelden van niet-farmacologische interventies, ook het implanteren van neuronale embryonaal weefsel (Döbrösy & Dunnett, 2001) zou een niet-farmacologische behandelvorm genoemd kunnen worden. Dr. M. Döbrösy zal morgen bespreken dat neuronale transplantatie alléén niet zo zinvol is. DE boodschap is dat ook al groeit het nieuw neergelegde embryonale weefsel goed in de bestaande hersengebieden in, de bij die gebieden behorende en door de ziekte afgenomen functies moeten opnieuw aangeleerd worden: 'learning to use the transplant' (Döbrösy & Dunnett, 2001).

Bij de tot op heden uitgevoerde studies naar de effecten van (multi) sensorische stimulatie is er vanuit gegaan dat door het stimuleren van de hersenen en de specifieke hersengebieden automatisch de functies waarin deze gebieden een rol spelen zouden verbeteren. De studies naar de effecten van het transplanteren van embryonaal weefsel tonen aan dat deze gedachte onjuist is. Het stimuleren van de hersenen door middel van TENS, fysieke activiteit e.d. is

pas de eerste stap welke gevolgd moet worden door een leerproces. Het is niet ondenkbaar dat de hier voorgestelde combinatie van stimulatie en leren kan leiden tot *klinisch* relevante effecten.

III Nieuwe interventies ontwikkelen

Eén van de methoden om de hersenen te activeren, met name de frontale lob, is een toename in fysieke activiteit, bij voorbeeld lopen. Welke mogelijkheden zijn er echter voor ouderen die niet meer kunnen lopen. TENS en gerelateerde vormen van stimulatie zoals Craniële Electrostimulatie (CES) en Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) zouden hiervoor in aanmerking kunnen komen. Slechts één studie naar de effecten van CES bij AD patiënten is tot nu toe uitgevoerd (Scherder et al., 2002). De resultaten laten zien dat deze vorm van CES, i.e. met een lage frequentie, niet tot verbeteringen in het cognitief en gedragsmatig functioneren leidt. Kort geleden werd een nieuwe studie naar de effecten van *high-frequency* CES gestart. Deze lijn van stimuleren moet in de toekomst worden voortgezet en verder uitgewerkt. De therapeutische mogelijkheden van TMS zijn tot nu toe met name onderzocht bij depressie waarbij de prefrontale cortex werd gestimuleerd (Malhi & Sachdev, 2002). Deze auteurs veronderstellen dat TMS ook cognitieve processen kan verbeteren. De mogelijk gunstige invloed van TMS op stemming en cognitie is een uitdaging voor onderzoek naar de effecten van TMS bij dementie.

Ook is er tot nu toe maar één studie gedaan naar de effecten van hand- en gezichtsbewegingen op cognitie en gedrag bij ouderen met milde cognitieve achteruitgang (zie eerder). Belangrijk is dat de deelnemers de hand- en gezichtsbewegingen niet erg aantrekkelijk vonden en vaak opgelucht waren dat de behandelperiode van 6 weken (3 behandelingen van een half uur per week) voorbij was.

Een andere suggestie voor een nieuwe vorm van behandelen waarbij hersengebieden geactiveerd worden bij mensen die niet meer kunnen lopen, komt voort uit fMRI onderzoek naar de locatie en het functioneren van 'mirror neurons' (Iacoboni et al., 2001). Mirror neurons bevinden zich onder andere in de Superior Temporal Sulcus (STS). De STS welke sterke verbindingen heeft met de prefrontale cortex (Duan et al., 2002), is zeer gevoelig voor AD en ook al in een vroeg stadium aangedaan (Killiany et al., 2000). De STS speelt een belangrijke rol bij gezichtsherkenning, procedureel geheugen, en 'mentalizing' (Frith & Frith, 1999). Interessant is nu dat de STS niet alleen verhoogde activiteit laat zien bij het imiteren van met name handbewegingen maar ook bij alleen het *observeren* van de handmotoriek van iemand anders (video) (Iacoboni et al., 2001). Dit biedt nieuwe mogelijkheden binnen de neurorevalidatie van demente ouderen die niet meer zelf in staat zijn tot bewegen.

IV Interventies richten op toekomstperspectief ouderen

Er is berekend dat er in 2010 12900 meer plaatsen in verpleeg- en verzorgingshuizen nodig zijn dan in 2000. Dat is een uitbreiding van 1300 instellingsplaatsen (het equivalent van + 6 verpleeghuizen per jaar) (Gezondheidsraadcommissie #655). Er is grote twijfel of deze uitbreiding wel gehaald gaat worden en het is daarom van extra groot belang de aandacht ook te richten op de oudere die zo lang mogelijk thuis zal (moeten) blijven wonen. De beoogde zelfstandigheid zal onder andere moeten inhouden dat de oudere zélf kan beslissen wanneer en wélke zorg hij/zij wil. Dit toekomstbeeld brengt met zich mee dat farmacologische en niet-farmacologische interventies gericht moeten zijn op verbetering van functies die een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de autonomie van de oudere. Zoals uit dit betoog naar voren is gekomen hebben executieve 'frontale' functies, geheugenfuncties maar ook een zo'n goed mogelijke lichamelijke conditie een interactie die essentieel is voor het voortbestaan van de autonomie van de oudere. Op deze aspecten zullen de interventies gericht moeten worden.

Dankwoord

Dames en Heren, ik hoop dat ik U een beeld heb geschetst van de mogelijkheden en beperkingen van de niet-farmacologische interventiestudies bij (demente) ouderen die tot nu toe zijn uitgevoerd. Ook de richting waarin het onderzoek in de toekomst moet gaan, is aan de orde geweest. U begrijpt dat al het werk wat hier vandaag gepresenteerd is alleen maar tot stand kon komen dankzij de geweldige inzet van vele anderen die ik heel graag op dit moment wil bedanken.

Allereerst dank ik de Vereniging voor Christelijk Wetenschappelijk Onderwijs, het College van Bestuur van de Vrije Universiteit en Fontis Amsterdam voor het vestigen van deze bijzondere leerstoel en voor het vertrouwen dat zij in mij stellen. Mevrouw Stadtman, voorzitter Raad van Bestuur van Fontis, beste Willeke, ik ben je zeer dankbaar voor al je inzet om deze leerstoel bij de Vrije Universiteit te vestigen. Het is een beloning voor het werk van de voorafgaande jaren en een enorme stimulans voor onze gehele onderzoeksgroep. Ook het Bestuur van de Faculteit der Psychologie en Pedagogiek en de afdeling Klinische Neuropsychologie ben ik erg dankbaar voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik zal mijn uiterste best doen om het vertrouwen niet te beschamen.

-Hooggeleerde Sergeant, beste Joe, hoofd van de afdeling klinische neuropsychologie van de VU, en in ieder opzicht een uniek mens. Allereerst heel veel dank voor jouw belangrijke steun om de leerstoel op onze afdeling te vestigen. Voortbouwend op het zeer waardevolle werk van Bakker, Holdstock, Kerkhof, Bouma, Licht en Van Strien, heb jij gedurende de drie jaar die je hier bent de afdeling nog meer 'op de kaart gezet'. Ik heb veel van je geleerd en zoals met elk leerproces: er komt geen einde meer aan! Vandaar dat ik de komende jaren nog heel graag een beroep zal blijven doen op je grote kennis en inzicht.

-Beste collega's stafleden, AIO's, en medewerkers. Ik bof enorm met jullie als collega's die niet alleen een warm collegiaal hart hebben maar ook een perfect kloppend wetenschappelijk en onderwijskundig hart. Ik ben jullie zeer dankbaar voor de fijne jaren die achter ons liggen en ik hoop zeer dat jullie met mij samen op deze wijze willen doorgaan.

-Zeergeleerde Raymakers, beste Dirk, hoofd medische dienst Sint Jacob, jij was het die 14 jaar geleden zei dat ik met mijn onderzoek welkom was bij het Sint Jacob! Ik heb me dikwijls afgevraagd of jij je gerealiseerd hebt hoe belangrijk dat voor mij en onze onderzoeksgroep is geweest en nog is! Elk idee valt bij jou in goede aarde en niet omdat mijn ideeën altijd even goed zijn. Je gaat er mee aan de slag en probeert er echt iets van te maken. Als jij de afgelopen jaren niet

zo geweldig had meegewerkt en meegedacht, had ik hier vandaag beslist niet gestaan. En in één adem en met evenveel dankbaarheid noem ik graag jouw collega's Marijanne vd Schalk, Karel Brühl, Carin van Poppel, Nienke Gonzales, Nienke Snitjer, Kerst de Vries, Ank de Cleen en Mirjam Geijtenbeek: het 'gouden' medische team van het St. Jacob. Fantastisch hoe jullie mij de afgelopen jaren hebben geholpen in ieder opzicht!

Maar ook de verzorging van Sint Jacob en andere Fontis huizen hebben, ondanks de onderbezetting, geweldig meegewerkt aan de praktische uitvoering van het onderzoek. Voor altijd ben ik jullie dankbaar!

-Hooggeleerde Bouma, lieve Anke, en zeergeleerde Steen, beste Louis. Heel veel dank voor de vele jaren van fijne samenwerking, ook nu jullie als 'paar' in Groningen zitten. Ik vind het heel jammer dat jij, Anke, er vandaag niet bij kon zijn maar ik weet dat je er in je hart volledig bent! Ik heb veel van jullie geleerd en hoop op een fijne voortzetting van ons werk.

-Hooggeleerde Holdstock, beste Len, vaak denk ik terug aan jouw grote enthousiasme voor het vak en voor onze onderzoekslijn. Jij geloofde er vanaf het begin in hetgeen zeker heeft bijgedragen aan het doorzetten op momenten waar de moed wel eens begon te zakken. Heel veel dank voor je goede ideeën en steun.

-Hooggeleerde Swaab, beste Dick, jouw ongelooflijke kennis op het gebied van de neurobiologie is soms ontmoedigend maar altijd van onschatbare waarde voor mij en vele anderen. De vele jaren van jouw steun voor 'ons' onderzoek laat zich in een enkel dankwoord niet vatten. Dat je ook arts bent en zelfs een ouderwetse blijkt nog altijd uit je '24-uurs' bereikbaarheid want de patiënt (EJAS) mag jou altijd bellen! Je bent een fenomeen, dat is bekend, en in mijn leven neem je een bijzondere plaats in!

-Zeergeleerde van Someren, beste Eus, samenwerken met jou is iets bijzonders. Ik heb veel geleerd van je scherpe en kritische denken, waarbij je kritiek altijd mild is. De Vrije Universiteit heeft een belangrijke stap gezet door jou en jouw onderzoek - wat zich afspeelt op het hoogste niveau - in haar geledingen op te nemen. Ik ben er trots op dat ik deel mag uitmaken van jouw onderzoeksgroep en ik hoop erg dat we nog vele jaren onze samenwerking op deze wijze zullen voortzetten. Heel veel dank voor alles wat je voor mij hebt gedaan.

-Hooggeleerde van de Vijgh, beste Wim, in jouw idee wellicht niet zo belangrijk, maar voor mij wel! Jouw deskundige adviezen gedurende de afgelopen jaren heb ik altijd zeer gewaardeerd. Veel dank daarvoor!

-Hooggeleerde Scheltens, beste Philip, steun van iemand in eigen huis met een grote naam op het gebied van dementie, is voor ons onderzoek echt van grote waarde. Ik ben je dankbaar voor je kritische maar 'open mind' en hoop zeer dat we onze samenwerking in de komende jaren verder zullen uitbouwen.

-Hooggeleerde Kerkhof, beste Ad, ik dank je zeer voor het vertrouwen dat je altijd in mij hebt gehad en voor je enthousiasme voor het onderzoek met

ouderen. Ik weet dat onze samenwerking in de komende jaren alleen nog maar zal versterken.

-Zeergeleerde Huismans, beste Sipke, zeergeleerde Knol, beste Dirk, en hard studerende Vuijk, beste Pieter Jelle, ontzettend bedankt voor het vele beroep dat ik op jullie statistische kennis mocht doen en zal blijven doen.

-Hooggeleerde Ribbe, beste Miel, en zeergeleerde Ooms, beste Marcel, mijn samenwerking met jullie en EMGO is voor mij een grote vreugde en van grote waarde. Dank voor al jullie meedenken.

-Zeergeleerde van Nieuwkuyk, beste Gradus, zeer geleerde van de Hoeden, beste Ed, en zeer geleerde Spanjer, lieve Marjanke, de Arnold Oosterbaan Hersenstichting heb ik aan jou Gradus te danken, de opvang van de financiële zorgen en publiciteit rondom het onderzoek aan jullie Ed en Marjanke. De Arnold Oosterbaan Hersenstichting is van onmisbare waarde voor ons onderzoek.

-Zeergeachte Heer Blankenstein, beste Hans, heel veel dank voor het belangeloos ter beschikking stellen van technische apparatuur welke zo noodzakelijk is voor ons onderzoek.

-beste ITM: Erik, Marco, Tom, Nashima, Marwin, René en alle anderen: wat moet ik zonder jullie? Geweldig dat jullie er zijn!

-mijn dierbaarsten, Syl, Frédérique, Juriaan en Rogier, dank voor jullie altijd aanwezige geduld en interesse. Allerliefste Syl, vanuit ieder neuron zeg ik: als ik ooit een goede keus heb gemaakt, dan ben jij het!

-ik dank mijn ouders voor de opvoeding die ik gekregen heb, en ik dank hen, mijn broers en hun familie voor de wederzijdse genegenheid en interesse voor elkaar. Ik ben erg trots op hen allen.

-tenslotte wil ik alle ouderen en demente ouderen bedanken voor hun grenzeloze geduld, voor het aanhoren van zin en onzin en voor hun bereidheid om altijd weer mee te werken aan onderzoek waarvan we nog maar moeten afwachten of zij er zelf ooit echt iets aan zullen hebben.

Ik heb gezegd.

Literatuur

Claus JJ, Ongerboer de Visser BW, Walstra GJ, Hijdra A, Verbeeten B Jr, van Gool WA. (1998). Quantitative spectral electroencephalography in predicting survival in patients with early Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 55:1105-1111.

Diesfeldt HFA, Diesfeldt-Groenendijk H. (1977). Improving cognitive performance in psychogeriatric patients: the influence of physical exercise. *Age and Ageing* 6:58-64.

Dik MG, Jonker C, Bouter LM, Geerlings MI, van Kamp GJ, Deeg DJH. (2000). APOE- ϵ 4 is associated with memory decline in cognitively impaired elderly. *Neurology* 54:1492-1497.

Dik MG, Deeg DJH, Visser M, Jonker C. Early life physical activity and cognition at old age. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, in press.

Döbrössy MD, Dunnett SB. (2001). The influence of environment and experience on neural grafts. *Nature Reviews Neuroscience* 2:871-879.

Dröes RM, Breebaart E, Ettema TP, van Tilburg W, Mellenbergh GJ. (2000). Effect of integrated family support versus day care only on behavior and mood of patients with dementia. *International Psychogeriatrics* 12:99-115.

Duan H, Wearne SL, Morrison JH, Hof PR. (2002). Quantitative analysis of the dendritic morphology of corticocortical projection neurons in the macaque monkey association cortex. *Neuroscience* 114:349-359.

Dijk van KRA, Scherder EJA, Scheltens Ph, Sergeant JA. (2002). Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on non-pain related cognitive and behavioural functioning. *Reviews in the Neurosciences* 13:257-270.

Farlow MR, Lahiri DK, Poirier J, Davignon J, Schneider L, Hui SL. (1998). Treatment outcome of tacrine therapy depends on apolipoprotein genotype and gender of the subjects with Alzheimer's disease. *Neurology* 50:669-677.

Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. (2001). A 24-week, randomised, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 57:613-620.

Finnema E, Dröes R, Ribbe M, Van Tilburg W. (2000). The effects of emotion-oriented approaches in the care for persons suffering from dementia: a review of the literature. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 15:141-161.

Fisman M, Rabheru K, Hegele RA, Sharma V, Fisman D, Doering M, Appell J. (2001). Apolipoprotein E polymorphism and response to electroconvulsive therapy. *The Journal of ECT* 17:11-14.

Frith CD, Frith U. (1999). Interacting minds – a biological basis. *Science* 286:1692-1695.

Gauthier S. (2001). Alzheimer's Disease: current and future therapeutic perspectives. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 25:73-89.

Graf A, Wallner C, Schubert V, Willeit M, Wlk W, Fischer P, Kasper S, Neumeister A. (2001). The effects of light therapy on Mini-Mental State Examination scores in demented patients. *Biological Psychiatry* 50:725-727.

Iacoboni M, Koski LM, Brass M, Bekkering H, Woods RP, Dubeau M-C, Mazziotta JC, Rizzolatti G. (2001). Reafferent copies of imitated actions in the right superior temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98:13995-13999.

Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Hyman BT, Albert MS. (2000). Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 47:430-439.

Kim EJ, Buschmann MT. (1999). The effect of expressive physical touch on patients with dementia. *International Journal of Nursing Studies* 36:235-243.

Koger SM, Chapin K, Brotons M. (1999). Is music therapy an effective intervention for dementia? An analytic review of literature. *Journal of Music Therapy* 36:2-15.

Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, Chason J, Vakil E, Bardell L, Boileau RA, Colcombe A. (1999). Ageing, fitness, and neurocognitive function. *Nature* 400:418-419.

Malhi GS, Sachdev P. (2002). Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders. *Journal of Psychosomatic Research* 53:709-719.

McMurdo MET, Rennie L. (1993). A controlled trial of exercise by residents of old people's homes. *Age and Ageing* 22:11-15.

Paus T, Petrides M, Evans AC, Meyer E. (1993). Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology* 70:453-468.

Poirier J. (1999). Apolipoprotein E4, cholinergic integrity and the pharmacogenetics of Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 24:147-153.

Rigaud A-S, Traykov L, Caputo L, Guelfi M-C, Latour F, Couderc R, Moulin F, de Rotrou J, Forette F, Boller F. (2000). The apolipoprotein E ϵ 4 allele and the response to tacrine therapy in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 7:255-258.

Salehi A, Dubelaar EJG, Mulder M, Swaab DF. (1998). Aggravated decrease in the activity of nucleus basalis neurons in Alzheimer's disease is apolipoprotein E-type dependent. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95:11445-11449.

Scherder EJA, Van Someren EJW, Swaab DF (1999). Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) improves the rest-activity rhythm in midstage Alzheimer's Disease. *Behavioural Brain Research* 101:105-107.

Scherder EJA, Van Someren EJW, Bouma A, Van de Berg M. (2000). Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on cognition and behaviour in aging. *Behavioural Brain Research* 111:223-225.

Scherder EJA, Deijen JB, Vreeswijk SH, Sergeant JA, Swaab DF. (2002). Cranial electrostimulation (CES) in patients with probable Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research* 128:215-217.

Schuit AJ, Feskens EJM, Launer LJ, Kromhout D. (2001). Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 33:772-777.

Tappen RM, Roach KE, Brooks Applegate E, Stowell P. (2000). Effect of a combined walking and conversation intervention on functional mobility of

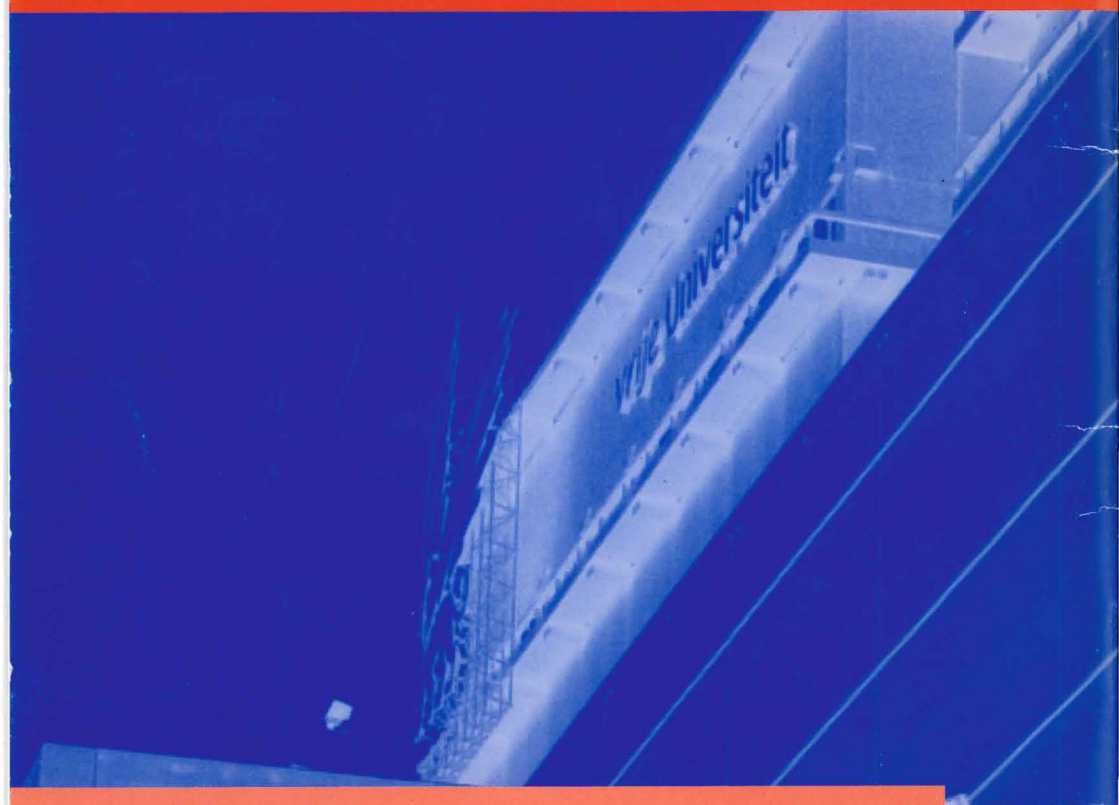
nursing home residents with Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 14:196-201.

Van Someren EJW, Lijzenga C, Mirmiran M, Swaab DF. (1997). Long-term fitness training improves the circadian rest-activity rhythm in healthy elderly males. *Journal of Biological Rhythms* 12:146-156.

Van Someren EJW, Scherder EJA, Swaab DF. (1998). Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) improves circadian rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 12:114-118.

Wareing LA, Coleman PG, Baker R. (1998). Multisensory environments and older people with dementia. *British Journal of Therapy and Rehabilitation* 5:624-629.

derzoeken doorgeven veronderstellen bevestigen luisteren
geven veronderstellen bevestigen luisteren verwonderen waarnemen verwijzen vergelijken verbinden
en doorgeven veronderstellen bevestigen luisteren
eiken doorgeven veronderstellen bevestigen luisteren verwonderen waarnemen verwijzen vergelijken verbinden
eiken doorgeven veronderstellen bevestigen luisteren v
zoeken doorgeven veronderstellen bevestigen
eiken doorgeven veronderstellen bevestigen luisteren verwonderen waarnemen verwijzen vergelijken
erzoeken doorgeven veronderstellen bevestigen luisteren
vonderen waarnemen verwijzen vergelijken verbinden toetsen onderzoeken doorgeven veronderstelle



VU Boekhandel/Uitgeverij Amsterdam
ISBN 90 - 5383 - 851 - 1